

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平2-167234

⑬ Int. Cl.³
A 61 K 37/64

識別記号
ADA
ACA
ADT

庁内整理番号
8615-4C

⑬ 公開 平成2年(1990)6月27日

※
審査請求 未請求 請求項の数 2 (全5頁)

⑭ 発明の名称 生体組織接着剤

⑮ 特 願 昭63-173977

⑯ 出 願 昭63(1988)7月14日

⑰ 発 明 者 古 川 雅 夫 東京都墨田区錦糸3丁目3番3号 有限会社古川ファーマシー内
⑰ 発 明 者 平 畑 徹 幸 東京都渋谷区渋谷1-24-5 ドクターズビル5F 株式会社総合健診センター内
⑱ 出 願 人 有限会社古川ファーマシー 東京都墨田区錦糸3丁目3番3号
⑱ 出 願 人 株式会社総合健診センター 東京都渋谷区渋谷1-24-5 ドクターズビル5F
⑱ 出 願 人 住友商事株式会社 大阪府大阪市中央区北浜4丁目5番33号
⑲ 代 理 人 弁理士 山田 文雄 外1名
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称

生体組織接着剤

2. 特許請求の範囲

- (1) フィブリノゲンと、プロトロンビンと、血液凝固第Ⅶ因子、血液凝固第Ⅸ因子と、血液凝固第Ⅹ因子と、血液凝固第ⅩⅢ因子と、アンチトロンビンと、蛋白質分解酵素阻害剤と、カルシウムイオンとを含有することを特徴とする生体組織接着剤。
- (2) プロトロンビンと血液凝固第Ⅶ因子と血液凝固第Ⅸ因子と血液凝固第Ⅹ因子とが血液凝固第Ⅸ因子複合体として含有されていることを特徴とする請求項第1項記載の生体組織接着剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は生体組織及び生体創傷部位の接着、創傷被覆、固定、止血、創傷治癒促進等に用いられる生体組織接着剤に関するものである。

(従来技術)

従来、損傷した生体組織の修復にあたっては、組織の接着・固定の手段として古くから縫合が行われている。縫合材料の改良や縫合技術の研究に幾多の努力が払われてきたが、外科的縫合の場合はその縫合という基本操作による組織損傷は避けられず、また縫合操作に時間がかかるばかりでなく、縫合の困難な部位や縫合のみでは修復し得ない部位も多い。

このような縫合法の問題点を解決するものとして、血液凝固反応を応用した生体組織接着剤が近年用いられている。

(発明が解決しようとする問題点)

しかし従来の生体組織接着剤は、血液凝固第ⅩⅢ因子含有フィブリノゲン凍結乾燥粉末、アプロチニン液、トロンビン凍結乾燥粉末、塩化カルシウム液の4種類のバイアルから構成されていて、用時にフィブリノゲン末をアプロチニン液で、またトロンビン末を塩化カルシウム液でそれぞれ別に調製して、接着部位で各液を重ねあ

は混合して反応させなければならないものであり、取扱いが面倒であった。このため使用時に混合して用いるこのような2液タイプよりも、そのまま使用できる1液タイプの生体組織接着剤が望まれていた。

(発明の目的)

本発明はこのような不都合に鑑みなされたものであり、用時調製や混合操作などの必要がなく取扱いの簡便な1液タイプの生体組織接着剤を提供することを目的とする。

(発明の構成)

本発明のこの目的は、フィブリノゲンと、プロトロンビンと、血液凝固第Ⅶ因子と血液凝固第Ⅸ因子と、血液凝固第Ⅹ因子と、血液凝固第ⅩⅢ因子と、アンチトロンビンと、蛋白質分解酵素阻害剤と、カルシウムイオンとを含有することを特徴とする生体組織接着剤より達成される。

本発明の原理を第1図を基に説明する。

血液凝固系には、血液が異物表面(血管壁のコラーゲンなど)に接触して開始される血液単独の

必要な試薬、第Ⅶ因子、第Ⅸ因子、第Ⅹ因子、プロトロンビン、フィブリノゲン、第ⅩⅢ因子及び Ca^{++} を混合しておいても、創傷部の組織液に触れない限りフィブリン塊は生じない。従って、全試薬を予め混合しておくことができ、用時にわざわざ各試薬を混合する必要がない1液タイプの生体組織接着剤として使用できる。

本発明で併せて用いるアンチトロンビンⅢは、活性型第Ⅶa因子、活性型第Ⅸa因子、活性型第Ⅹa因子、トロンビンなどの凝固反応の過程で生成される活性型セリンプロテアーゼ凝固因子を中和ないし不活化するインヒビターであり、血液凝固反応を制御調節する因子として最も重要なインヒビターとして知られている。その作用機作は不明であるが、トロンビン以降の反応のみを利用してアンチトロンビンⅢの調節制御を必要としていなかった従来技術のものとは異なり、より生体反応に近い反応機序を利用した本発明ではアンチトロンビンによる制御が必要と考えられる。

本発明で用いられる蛋白質分解酵素阻害剤はブラ

過程である内因性凝血機序と、組織液が血液に混入して開始される外因性(組織由来性)凝血機序とがある。いずれもリン脂質層内でプロトロンビンからトロンビンを形成した後、以降カスケード状に進行する血液凝固反応により不溶性フィブリンポリマーゲルが作られる。従来の接着剤はこの凝血機序内のトロンビン以降の反応のみを利用したもので、トロンビン、フィブリノゲン、血液凝固第ⅩⅢ因子、 Ca^{++} を用いたものである。従って使用前の凝固反応を防止するためこれらは用時に混合して用いていた。

これに対し本発明は、トロンビンの代りにプロトロンビン、第Ⅶ因子、第Ⅸ因子および第Ⅹ因子を用いることにより、外因系の凝血機序により反応するようにしたものである。すなわち創傷部より出る組織トロンボプラスチンおよび第Ⅶa因子により同第Ⅸ因子および同第Ⅹ因子を活性化し(図中、添字aは活性型を示す)、活性型第Ⅹa因子によりプロトロンビンからトロンビンを生じさせて以降の反応を進めるようにした。このため

スミノゲンアクチベーター及びプラスミンの阻害剤であり、凝固反応により形成された不溶性フィブリンポリマーゲルが接着後直ちに線溶(fibrinolysis)されるのを防止する。すなわち、接着部位への繊維芽細胞(fibroblast)の浸潤により結合組織が再生されるまでフィブリン塊が緩やかに線溶されるようにして、組織再生までに接着部位が外れたりすることがないようにする。

本発明を構成する各成分、フィブリノゲン、プロトロンビン、血液凝固第Ⅶ因子、血液凝固第Ⅸ因子、同第Ⅹ因子及び同第ⅩⅢ因子、アンチトロンビン等は、何れも公知のものをを用いることができるが、ヒトの治療などに用いる場合には、抗原性のないヒト由来のものをを用いるのが好ましい。これらの配合量・配合比は、接着部位の組織の種類や、接着面積、出血の有無、単なる傷口の縫合か皮膚移植かの用途等の条件に応じて適宜決められる。特にアンチトロンビンは血液凝固反応を制御する因子であるから、その量はトロンビンや他

の凝固因子の量に応じて決められる。カルシウムイオン Ca^{++} 源は特に限定されないが、塩化カルシウムは硫酸カルシウムなどの形で添加されることが好ましく、特に塩化カルシウムが好ましい。

なおプロトロンビン、血液凝固第Ⅶ因子、血液凝固第Ⅸ因子及び同第Ⅹ因子はそれぞれ精製品を用いてもよいが、これら各因子を含有している乾燥ヒト血液凝固第Ⅸ因子複合体（「基礎と臨床」Vol. 16, No. 8 昭和57年6月号 松本研二著「FEIBAに関する研究 第3報 - FEIBA活性成分の単離とその性質について -」参照）をこれらの代わりに用いてもよい。

蛋白分解酵素阻害剤は、接着後から生体組織再生までの間だけ線溶系を阻害するものであればよく特に限定されないが、アプロチニン、ウリナスタチン、FOY（小野製薬）などのセリンプロテアーゼなどを用いることができる。この中ではアプロチニンが好ましい。

、好ましい各構成成分の配合比の一例を下記に示す。

（実施例）

家兎（Albino Rabbit; 10週令メス）の背部を剃毛、消毒した後、局所麻酔下で皮膚片（直径3cm、円形）を剥離した。この皮膚片を用いて再度同部位に以下のように接着した。

下記の各成分、

ヒトフィブリノゲン	80mg
(KABI社製)	
ヒト血液凝固第ⅩⅢ因子	600単位
(BEHRING社製)	
ヒト血液凝固第Ⅸ因子複合体	20単位
(IMMUNO社製)	
(プロトロンビン単位で換算)	
ヒトアンチトロンビンⅢ	0.3単位
(BEHRING社製)	
ウシアプロチニン	1000KIU
(BEHRING社製)	
塩化カルシウム	0.5mg
ヒト血清アルブミン	10mg
L-塩酸アルギニン	10mg

フィブリノゲン	50~120 mg/ml
血液凝固第ⅩⅢ因子	40~80 単位/ml
血液凝固第Ⅸ因子複合体	16~28 単位/ml
(プロトロンビン活性単位で換算)	
アンチトロンビンⅢ	0.1~0.3 単位/ml
アプロチニン	800~1200 KIU/ml

(KIU: カリクレイン国際単位)

塩化カルシウム	0.03~0.11 mg/ml
---------	-----------------

本発明の生体組織接着剤には、必要に応じて、各種蛋白やアミノ酸、有機酸塩、無機塩等を安定剤や等強化剤として含有させてもよい。例えば上記配合例に対しては、

ヒト血清アルブミン	3~20 mg/ml
L-塩酸アルギニン	5~16 mg/ml
L-イソロイシン	10~16 mg/ml
L-グルタミン酸ナトリウム	3~8 mg/ml
クエン酸ナトリウム	2~8 mg/ml
塩化ナトリウム	10~20 mg/ml

を併せて含有させるのが好ましい。

L-イソロイシン	10mg
L-グルタミン酸ナトリウム	5mg
クエン酸ナトリウム	5mg

の凍結乾燥粉末（滅菌済み）を1mlの0.05M $CaCl_2$ 水溶液に溶解し、ゆっくり振盪しながら5分間、室温（25℃）においた。

この溶解液を注射器に吸引して、家兎背部の創傷部に0.5ml滴下し創傷部全体に拡散させた。その後直ちに先の剥離皮膚片を元と同じ位置に載せた。約5分後には皮膚片は創傷部から剥れなくなり接着・固定が確認できた。1~2週間後には繊維芽細胞が浸潤してフィブリンゲルも消失しており、組織の再生が確認できた。

（発明の効果）

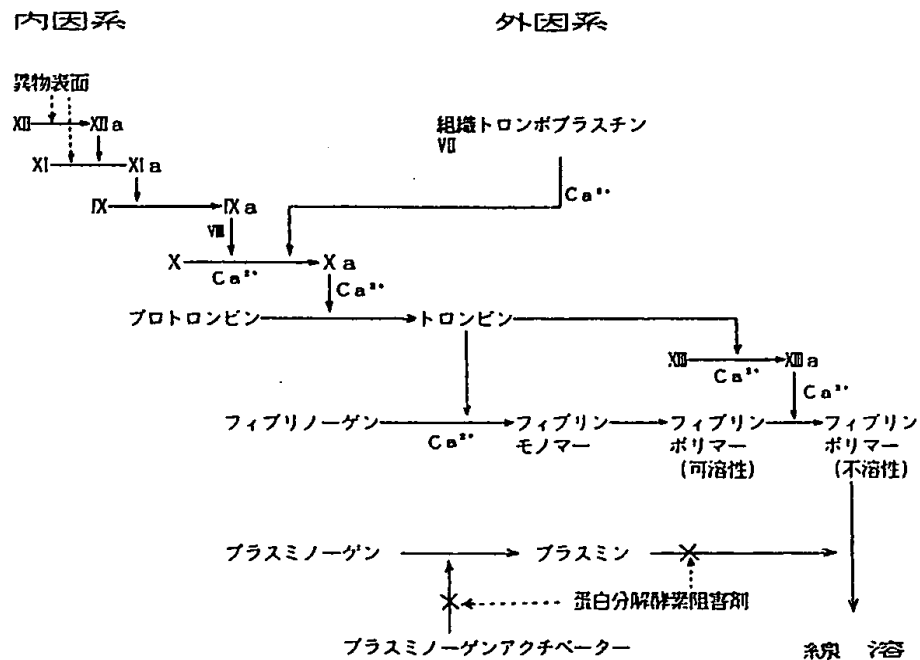
以上のように本発明は、外因系の凝血機序を利用して接着部位の組織液により凝固するようにしたので、反応各試薬を予め混合した1液タイプの生体組織接着剤とすることができる。従って用時の度に試薬を調製したり混合する必要がなく、極めて簡便に使用することができる。

4. 図面の簡単な説明

第1図は本発明の原理説明図である。

特許出願人 有限会社 古川ファーマシー
 株式会社 総合健診センター
 代理人 弁理士 山田 文雄
 弁理士 山田 洋資

第1図



第1頁の続き

⑤Int. Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

//(A 61 K 37/64
37:465
37:475
33:14)

8615-4C
8615-4C
7431-4C